



NEONATAL RESEARCH NETWORK

超低出生体重児の慢性肺障害予防に対する  
フルチカゾン吸入療法の  
多施設ランダム化二重盲検比較試験  
試験実施計画書

試験実施者

「極低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入の  
多施設ランダム化二重盲検比較試験」  
(課題統括者 中村友彦)

「新生児臨床研究ネットワーク Neonatal Research Network (NRN)」  
運営委員長  
大阪府立母子保健総合医療センター院長 藤村正哲

<http://nrn.shiga-med.ac.jp/>

2005.11.11  
改訂 2006.12.24  
改訂 2007.4.3  
第二刷 2007.12.19  
改訂 2008.2.28  
改訂 2008.3.17  
改訂 2008.8.25

# 目 次

概要	70
1 背景	72
2 目的	75
3 対象の選択、中止基準	75
3.1 選択基準	
3.2 除外基準	
4 試験薬および試験機器	76
4.1 試験薬および偽薬	
4.2 保存方法	
4.3 試験薬および偽薬の包装及び表示	
4.4 吸入用機器	
4.5 試験機器の操作方法	
5 投与量及び投与方法	77
5.1 投与量	
5.2 投与方法	
5.3 投与期間	
6 試験のデザイン	78
6.1 試験のデザイン	
6.2 目標症例数	
6.3 試験期間	
7 説明と同意	78
8 インターネット登録	78
8.1 患者登録	
8.2 在胎期間の決定方法	

8.3	症例の割り付け、症例番号	
8.4	試験薬投与の中止、中止基準	
8.5	中止後の対応	
8.6	症例登録の流れ	
9	調査・検査・観察・評価項目および時期	82
9.1	試験スケジュール	
9.2	胎盤検査の流れ	
10	有効性及び安全性の評価	84
10.1	有効性の評価	
10.2	安全性の評価	
10.2.1	副腎機能	
10.2.2	有害事象	
10.2.3	有害事象の評価	
10.2.4	有害事象の追跡調査	
10.2.5	重篤な有害事象が発生した場合の措置	
10.2.6	安全性の確保	
11	統計解析	86
11.1	解析対象集団	
11.2	有効性の解析	
11.3	安全性の解析	
12	試験実施計画書の改訂	87
12.1	試験実施計画書の改訂	
12.2	試験期間の延長	
12.3	試験の中止又は中断	
13	症例報告書	87
13.1	症例報告書の作成	

13.2	記載内容の変更又は修正	
13.3	作成上の注意	
14	試験の品質管理および品質保証	88
14.1	試験の品質管理	
14.2	モニタリング	
15	倫理	88
15.1	臨床試験の実施基準等の遵守	
15.2	試験審査委員会	
15.3	代諾者の同意	
15.4	被験者の個人情報の保護	
16	健康被害補償および保険	89
17	公表に関する取り決め	89
18	試験実施体制	89
18.1	試験実施者	
18.2	課題統括者	
18.3	症例登録委員	
18.4	ネットワークコーディネータ、モニター、品質管理担当者	
18.5	独立安全性モニタリング委員会	
18.6	分担研究班会議	
18.7	新生児臨床研究ネットワーク (NRN)	
18.8	研究諮問委員会	
18.9	試験実施医療機関における試験責任医師の主な業務	
18.10	試験薬ならびに偽薬の提供責任者	
19	参考文献	93
20	付録一覧	94

## 概要

### 課題名

超低出生体重児の慢性肺障害予防に対するフルチカゾン吸入療法の多施設ランダム化二重盲検比較試験（略称：フルチカゾン吸入療法試験）

### 目的

生後早期のフルチカゾン吸入が、超低出生体重児における慢性肺障害発症を予防または軽減し、超低出生体重児の精神運動発達予後改善をすることを評価する。

### 試験のデザイン

多施設ランダム化二重盲検比較試験

### 対象

1. 選択基準 下記の(1)-(4)の条件をすべて満たすもの
  - (1) 出生体重が1,000g未満の超低出生体重児
  - (2) 投与開始が生後24時間以内に可能な症例
  - (3) 挿管の上、人工換気療法が必要な症例で、挿管チューブ径が2.5mm以上の症例
  - (4) 本試験に参加することの同意が保護者（代諾者）から得られている症例
2. 除外基準 下記の1-8いずれかに該当するもの
  - (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない）
  - (2) 重篤な肝機能障害のある児  
(GOT(AST)>100, GPT(ALT)>100, D-Bil>2 のいずれかを満たす)
  - (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児
  - (4) コントロール不良な高血糖（180mg/dl以上）のある児
  - (5) コントロール不良な高血圧のある児  
(収縮期血圧>100mmHg)
  - (6) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児  
(注：動脈管開存症は含まない)
  - (7) 腎機能異常のある児  
(血清Cr>1.5mg/dl かつ尿量が8時間連続して0.5ml/kg/h以下)
  - (8) その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

### 投与量

試験薬（フルチカゾンまたは偽薬）を、1回1 puff（50 $\mu$ g/dose）1日2回、12時間毎に投与する。

### 投与方法

Jackson-Rees bag または Ambu bag に、エアロゾル噴霧器スパーサーを試験薬液容器が垂直になるように装着する。スパーサーを気管内チューブに接続した後に試験薬を1puff噴霧し、直ちに3回 Manual Bagging して気道内に投与する。換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずる。（吸気圧 20cmH<sub>2</sub>O $\pm$

5cmH2O 程度)

## 投与期間

開始後6週間、但し抜管した場合は、その時点で投与終了とする。

## 評価項目

### 1. Primary endpoint

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数  
(在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数)

### 2. Secondary endpoint

#### (1) 生命予後

(2) 胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした CLD 病型 (成因) 別にフルチカゾン予防投与群において

① 4 週の CLD\* の発症率の低下

② 重症 CLD\*\* の発症率の低下

(3) 修正年齢 1 歳半での発達障害を軽減

(4) 暦年齢 3 歳での発達障害を軽減

CLD\* (日令 28 日で酸素投与が必要な児)、重症 CLD\*\* (修正 36 週で酸素投与が必要な患児)

## 目標症例数

目標症例数 試験群 100 例、対照群 100 例 計 200 例

## 試験実施期間

試験登録期間：2006 年 5 月～2009 年 12 月

試験実施期間：2006 年 5 月～2013 年 12 月

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

## 1 背景

日本における 1995 年出生の超低出生体重児の 3 才時予後調査で、精神運動発達、視力障害による総合評価の結果、約 30%の児に後障害があると報告されている<sup>1)</sup>。諸外国からの報告では、超低出生体重児の精神運動発達に及ぼす危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症に次いで新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease 以下 CLD)が挙げられている<sup>2-4)</sup>。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査<sup>5)</sup>によると、超低出生体重児の日令 28 で酸素投与を必要とする CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%である。この頻度は 1995 年調査の CLD 発症率 46.2%、重症 CLD 発症率 29.9%に比較して増加傾向にある。CLD の児は、精神運動発達遅延の危険性が高いだけでなく、NICU での人工換気期間が長くなり、NICU 退院後も在宅酸素療法を余儀なくされるケースや、反復する呼吸器感染症などの合併症のために入退院を繰り返す児が多いので、医療経済への負担、家族の精神的肉体的負担も大きい<sup>1)6)</sup>。従って CLD の発症ならびに重症化予防は、超低出生体重児の後障害なき救命のための重要課題の一つである。

### CLD の定義

日本では、1996 年の厚生省研究班により<sup>7)</sup>「先天性奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日令 28 を越えて続くもの」と定義され、病因別の分類を行っており、さらに在胎期間の個体差を考慮して、受胎後 36 週以降も酸素投与が必要とする CLD 例を重症 CLD と定義している。米国では、Northway らの報告<sup>8)</sup>で、日令 28 を越えて酸素投与を必要とする例を気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia 以下 BPD) と定義しており、最近の National Institutes of Child Health and Human Development Workshop<sup>9)</sup>では新生児以降にも見られる Chronic Lung Disease と混同しないように、新生児での本疾患を BPD と呼び、受胎後 36 週以降で 30%以上の酸素が必要かつ/または陽圧人工換気が必要な児を severe BPD と定義している。

### CLD の病因と病態

CLD は、肺未熟性やサーファクタント欠乏状態に感染、動脈管開存症、酸素毒性、人工換気などの損傷が加わり、肺組織の異形成が起こり気腫化、線維化に至ると考えられていた<sup>8)</sup>。しかし、近年 CLD は単なる肺の傷害だけではなく、発達途上の未熟肺が胎外に出て成長していく過程で、様々な損傷が加わり肺胞や血管系の発達が停止した状態(arrest of lung development)と考えられてきている<sup>10)11)</sup>。

CLD の病因として、以前はサーファクタント欠乏による無気肺への人工換気による損傷と、酸素毒性が注目されていた<sup>12)</sup>。しかし、最近では Fujimura ら<sup>13)</sup>が指摘した、絨毛膜羊膜炎などの子宮内炎症が重要な病因の一つと考えられている<sup>14)</sup>。Yoon ら<sup>15)</sup>は 33 週未満で CLD を発症した早産児の羊水中の pro-inflammatory cytokines(IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) は CLD を発症しなかった早産児に比し 20~40 倍高値であることを示した。つまり、子宮内で活性化された肺胞マクロファージと多核白血球が、出生後に人工換気によってさらに活性化し、様々なサイトカインを放出して肺胞の生物学的損傷(biotrauma)を引き起こすと考えられる。また、未熟肺は肺発達または肺損傷の修復に必要な因子が欠乏し、pro-inflammatory と anti-inflammatory メカニズムも不均衡のため、肺胞や血管系の発達が停止した状態となると考えられる。

## CLD の症状と予後

厚生科学研究班の CLD 分類 I または II 型は、生後 2-3 週ころより X 線上肺野全体にびまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。一方、III 型または IV 型は、生後数日 (honeymoon period) は呼吸器設定が低く、必要吸入酸素濃度も低いが、I または II 型より早期に X 線上びまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。自発呼吸が呼吸器と同調しない場合や、吸引等により呼吸器回路を一時的に開放し肺胞が虚脱した場合は、一旦悪化した酸素化がなかなか改善しない。2000 年の調査では<sup>5)</sup>、I 型と II 型が全体の 64.4%と最も多く、III 型は 12.6%である。超低出生体重児の 3.5%が CLD のために在宅酸素療法を行っており、3 歳時まで約 20%の児が繰り返す呼吸器感染のために入退院を繰り返しており、CLD による死亡率は全体で 3.2%と決して低くない。

(表：慢性肺疾患 CLD の分類)

	I	II	III	III'	IV	V	VI
RDS (呼吸窮迫症候群)	+	+	-	-	-	-	
CAM (絨毛膜羊膜炎)	-	-	+	+	不詳	-	
X 線所見 泡沫状/気腫状陰影	+	-	+	-	+	-	

## CLD とステロイド

出生前の母体へのステロイド投与は、胎児の肺発達を促進する一方、胎齢と投与量によっては肺発達を抑制または停止することもある。出生後の全身性のステロイド投与は、サーファクタントと抗酸化物質の産生を増し、サイトカインの産生を抑制して肺損傷を軽減することが可能である<sup>18)</sup>。いくつかの randomized control trial が出生後早期のステロイド全身投与の CLD 発症予防効果を示しているが<sup>16,17)</sup>、重篤な神経学的異常、精神運動発達遅延などの副作用が報告されており<sup>18,19)</sup>、American Academy of Pediatrics と Canadian Pediatric Society は、「早産児への早期からの慢性肺疾患に対する予防的なステロイド大量投与は勧められず、重症例に対してのみレスキュー的短期少量投与を行うこと」と勧告している<sup>20)</sup>。一方、現在小児喘息治療薬として承認されている吸入ステロイド剤は、人工換気中の新生児においても気道内投与が可能であり、我々の動物実験の検討では、ステロイド吸入直後に投与量の 1-2.4%が肺内に到達し、投与 8 時間、12 時間後の肺内には、それぞれ投与量の 0.06-0.28%、0.10-0.30%が残存していることがわかっている。

## CLD と吸入ステロイドに関する研究報告

この研究に関連する研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が外国で二つ実施されている。1999 年に発表された米国「生後早期の吸入グルココルチコイドの新生児慢性肺障害予防試験」の結果では 253 例の 1250g 未満の極低出生体重児を対象として CLD の発症頻度は減少させないが、全身性グルココルチコイド投与の頻度を減少させ、生後 28 日での人工呼吸管理の頻度を減少するとの結果を得て、同治療法は極低出生体重児の CLD の重症化の軽減に有効であると結論している<sup>21)</sup>。国際的に評価の高い Cochrane Systematic Review<sup>22)</sup>で本課題が取り上げられており、その結論は出生体重 1,500g 未満の児で生後 2 週以内での吸入ステロイドは、生後 28 日・修正 36 週での CLD の発症を



減少することなく、死亡率も減少させないが、全身ステロイド投与の頻度は有意に減少させ、副作用にも差はみられないとしている。我々の施設における historical な検討では<sup>23)</sup>、ステロイド吸入療法は特に III, III'型のCLDに有効で、コントロール群に比較して有意に重症CLDの発症率が低く、酸素投与・人工換気からの離脱を早くするという結果が得られている。

#### 小児における吸入ステロイド剤の有効性と安全性に関する報告

我が国において、成人・小児の治療薬として承認されている fluticasone propionate (フルチカゾン：グラクソ・スミスクライン社製)は、小児気管支喘息患者に対する連続投与による用量検討試験<sup>24)</sup>で、1回 50 $\mu$ g または 100 $\mu$ g を 1日2回、4週間投与して、症状の全般改善度が1回 50 $\mu$ 群で 63.6%、1回 100 $\mu$ 群で 74.1%であったとし、臨床検査値異常変動が 11%にみられ、血中コルチゾール値は、関連性の否定できない低下が1回 50 $\mu$ 群で 9.8%、1回 100 $\mu$ 群で 5.3%認められたが、いずれも重篤でなく試験の中止を要する重篤な症例、または試験終了後に症状を呈した症例は認めなかった。また、海外からの報告<sup>25)</sup>では、1-3才の小児で1回 50 $\mu$ g または 100 $\mu$ g を 1日2回、4週間投与して、1回 50 $\mu$ g または 100 $\mu$ g 投与で有意に臨床症状が改善し、副作用はなかったと報告されている。

以上により、CLD 発症のリスクの高い超低出生体重児に対する高用量でない吸入ステロイド剤の予防的な投与は十分に安全であるとともにCLDの発症率を低減または症状を軽減する可能性があることが示唆されている。

## 2 目的

CLD は極低出生体重児の発達予後を障害する因子のうち、最も重要な疾患のひとつであり、しかも CLD は超低出生体重児では非常に高頻度に発病する。しかし現在に至るまで、CLD を予防する方法の多くは、呼吸循環管理、感染予防、栄養管理などの一般的治療に委ねられ、特異的な予防方法に関してはその有効性は確定しておらず、一般に実用化されるに至っていない。吸入ステロイド療法は今までに研究され報告されている CLD の特異的予防法の中では、最も効果的な薬物療法であると期待される。本研究においては、超低出生体重児の CLD を予防するために、CLD の危険性の高い出生体重 1,000g 未満すべての超低出生体重児に吸入ステロイドを投与する点で、すでに CLD を発症した児にその治療を目的として投与するのとは異なっている。つまり必ずしも CLD が既に発症したのではなく、そのリスクが非常に大きいと判明している超低出生体重児にステロイドの副作用を大きく軽減する方法としての吸入療法を採用して、新生児に対する不利益を最大限度回避しつつ、なおかつステロイドの CLD 予防効果の利益を証明しようとするものである。本研究が初期の目的を達成すれば、CLD 予防法としての新しい医療の道が開かれるので、将来生まれてくる超低出生体重児の intact survival 向上に寄与することが期待される。

## 3 対象の選択、除外基準

3.1 選択基準 下記の 1-4 のすべての条件を満たすもの

- (1) 出生体重が 1,000g 未満の超低出生体重児
- (2) 投与開始が生後 24 時間以内に可能な症例
- (3) 挿管の上、人工換気療法が必要な症例で、挿管チューブ径が 2.5mm 以上の症例
- (4) 本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例

### <選択基準の設定根拠>

- (1) 2000 年の全国調査で、超低出生体重児の CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%であり、それ以上の出生体重の児に比較して格段に発症率が高値であり、本試験の有効性を判定するのに妥当と考え設定した。
- (2) 全身性ステロイド投与の報告では、生後 24 時間以内に開始した早期投与で CLD 発症予防効果が報告されており、吸入ステロイドも生後 24 時間以内の開始により効果が期待できると考え設定した。
- (3) *in vitro* の実験により挿管チューブ径が 2mm では吸入ステロイドが有効に肺内に到達しないことが証明されているため挿管チューブ径を 2.5mm 以上と設定した。
- (4) 患者の人権を尊重するとともに、対象患者が新生児であるため設定した。

3.2 除外基準 下記の 1-8 いずれかに該当するもの

- (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない）
- (2) 重篤な肝機能障害のある児  
(GOT(AST)>100, GPT(ALT)>100, D-Bil>2 のいずれかを満たす)
- (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児

- (4) コントロール不良な高血糖 (180mg/dl 以上) のある児
- (5) コントロール不良な高血圧のある児  
(収縮期血圧 > 100mmHg)
- (6) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児 (注: 動脈管開存症は含まない)
- (7) 腎機能異常のある児  
(血清 Cr > 1.5mg/dl かつ 尿量が 8 時間連続して 0.5ml/kg/h 以下)
- (8) その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

<除外基準の設定根拠>

- (1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児では、吸入ステロイドによる免疫抑制により感染症をより重篤化する可能性があるため、患者の安全性に配慮して設定した。
- (2) 本試験剤は、主として肝チトクローム p-450 分子種 3A4 (CYP3A4) で代謝されるため、重篤な肝機能障害を合併している児では、吸入ステロイドにより副作用が出現しやすいので、患者の安全性に配慮して設定した。
- (3) 免疫不全症、副腎皮質機能異常症が疑われる児では、吸入ステロイドにより副作用が出現しやすいので、患者の安全性に配慮して設定した。
- (4) コントロール不良な血糖異常のある児では、吸入ステロイドによりさらに血糖が変動する可能性があるため、患者の安全性に配慮して設定した。
- (5) コントロール不良な高血圧のある児では、吸入ステロイドによりさらに血圧が上昇する可能性があるため、患者の安全性に配慮して設定した。
- (6) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児では吸入ステロイドの有効性は期待できないことより、患者の安全性に配慮して設定した。
- (7) 腎機能異常のある児については、尿量低下等、生後の循環が安定していない時期と判断し、患者の安全性に配慮して設定した。
- (8) 試験責任医師または試験担当医師の総合的な判断に基づき、本試験の対象として適当でない症例の登録を避けるため設定した。

## 4 試験薬および試験機器

### 4.1 試験薬および偽薬

本試験薬および偽薬は、本試験のために白ラベルを付して、グラクソ・スミスクライン株式会社において製造する。

試験薬：(すでにフルタイドとして承認、製造発売されている物と同一である。付録：添付文書参照)

1 缶中の重量は 10.6 g

プロピオン酸フルチカゾン (FP) 9.72mg

1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA)

偽薬： FPを除いてHFAのみ 10.6 g

1 缶の保証噴霧回数は 120 回で、エアゾール容器に充填し製造する。

#### 4.2 保存方法

室温（15-30℃）で保存すること

#### 4.3 試験薬および偽薬の包装及び表示

試験薬番号（＝症例番号）を書いたラベルを貼付した試験薬または偽薬。

#### 4.4 吸入用機器

エアロゾル噴霧器スプレー（Diemolding Healthcare Division社製 ACE<sup>R</sup>、内容量150 ml）  
非自己膨張式バック（Jackson-Rees bag）または自己膨張式バック（Ambu bag）  
気道内圧計 マノメーター（コウケンメディカル）

#### 4.5 試験機器の操作方法

別紙（付録：試験機器の操作方法）に示した。

### 5 投与量及び投与方法

#### 5.1 投与量

試験薬 1回 1 puff（50 μg/dose）を 1日 2回、12時間毎投与する。

#### 5.2 投与方法

Jackson-Rees bag または Ambu bag に、エアロゾル噴霧器スプレーに試験薬液容器を垂直になるように装着する。スプレーを気管内チューブに接続した後に試験薬を 1puff 噴霧し、直ちに 3回 Manual Bagging して気道内に投与する。換気圧は児の呼吸器設定圧に準ずる。（吸気圧 20cmH<sub>2</sub>O±5cmH<sub>2</sub>O）

試験薬投与遵守状況について、試験薬投与記録表（付録）に記載すること。

#### 5.3 投与期間

開始後 6 週間、但し抜管した場合は、その時点で投与終了とする。

#### <投与量、投与方法の設定根拠>

動物実験より本試験での投与方法により投与薬剤の 1-2.4%が肺内に到達し、8 時間後には残留する薬量は 1%未満となり、副作用なく有効な投与量と予測される。

我が国における 5-15 才の小児気管支喘息患者に対する連続投与による用量検討試験で、1回 50 μg 44 例または 100 μg 54 例に対して 1日 2回、4 週間投与して、症状の全般改善度が 1回 50 μg 群で 63.6%、1回 100 μg 群で 74.1%であった。臨床検査値異常変動が 11%にみられ、血中コルチゾール値は、関連性の否定できない低下が 1回 50 μg 群で 9.8%、1回 100 μg 群で 5.3%認められたが、いずれも重篤でなく試験の中止を要する重篤な症例、または試験終了後に症状を呈した症例は認めなかった。また、海外からの報告では、1-3 才の小児で 1回 50 μg または 100 μg を 1日 2回、4 週間投与して、1回 50 μg または 100 μg 投与で用量依存性に症状が改善し、1回 100 μg 投与で有意に臨床症状が改善し、副作用はなかったと報告されている。新生児への用量は、安全性を考慮して喘息症状のコントロールが可能であった低用量の 1回 50 μg、1日 2回投与が適切と考えた。投与期間は、本試験に多くの登録が予測される在胎 24 週以降の児が抜管可能となる週数を考慮して 6 週間または抜管時までとした。

\* 吸入ステロイド剤を過量に投与した際には、全身性ステロイド剤を投与した場合と同様、副腎機能抑制等、全身性の副作用（嘔吐、低血糖、不活発、けいれん、嗜眠、哺乳障害、体重増加不良、筋力低下等）がみられる可能性がある。近年英国において実施された調査において、高

用量の吸入 Fluticasone propionate 剤を投与した場合に急性副腎皮質機能不全の発現率が高くなることが示唆されている。(Todd G R G et al. Arch Dis Child 2002;87:457-461) また Fluticasone propionate は、主として肝チトクローム P-450 分子種 3A4(CYP3A4)で代謝されるが、CYP3A4 の活性率は個体差がみられることや、早産児では不明な点が多いことより、本試験終了後も副腎皮質機能不全に注意する必要がある。(フルタイドディスカス®「使用上の注意」より、一部改訂)

## 6 試験のデザイン

### 6.1 試験のデザイン

本試験は、吸入ステロイドの多施設ランダム化二重盲検比較試験である。

### 6.2 目標症例数

目標症例数 試験群 100 例、対照群 100 例 計 200 例

#### <目標症例数の設定根拠>

本試験に参加する代表的な施設である大阪府立母子保健総合医療センターの1998年-2002年の超低出生体重児の酸素非投与症例は、生後50日で51.0%であった。超低出生体重児で吸入ステロイドが酸素投与期間に及ぼす影響をみた報告はないが、生後28日での人工呼吸管理の頻度を減少する(ベクロメサゾン: プラセボ、48%:62%)ことを参考に、これを65%にできると仮定して、両側有意水準5%と検出力80%を用いる(脱落率10%)と2群あわせて416例と必要としていた。

しかし、当研究班の疫学調査の結果では、2000年に比較して2005出生の超低出生体重児では、より未熟な超低出生体重児の救命率の向上に伴って“子宮内感染が関与した慢性肺疾患”の発症が増加し約8割に至り、しかも重症化し易いことが判明した。そこで2008.8月にデータモニタリング委員会で目標症例数の再検討をおこなった。その結果、本研究においては、子宮内感染が関与した超低出生体重児に対して出生後早期からステロイド吸入した場合の慢性肺疾患の発症予防効果を検証することが臨床上也有用であるという見解に至った。2003-2005年に長野県立こども病院で子宮内感染症のある児に対しておこなった、ステロイド吸入のパイロット試験を参考にすると、ステロイド吸入により生後50日酸素非投与例は10%から30%にできると予測され、このデータよりあらたに検出力80%を用いると、2群あわせて160例が必要と考えられた。子宮内感染が関与した超低出生体重児は約8割であるので、目標登録症例数は200例となった。

### 6.3 試験期間

試験登録期間：2005年12月～2009年12月

試験実施期間：2005年12月～2013年12月

ただし、目標症例数に達し次第、終了する。

## 7 説明と同意

研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。状況によっては分娩前に行ってもよい。特に説明については事前に行っておくことが勧められる。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものと

する。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

## 8 インターネット登録

### 8.1 患者登録

- (1) 登録はインターネットを用いて Neonatal Research Network のホームページ上で行う。
- (2) 選定基準に該当するものは「説明と同意」の後登録を行う。
- (3) 選定基準に該当しないもの（臨床試験への参加に関する同意が得られなかった場合も含む）は別に情報提供に関する説明と同意を得た上で登録を行う。
- (4) 直ちにホームページ上で割り付け結果が表示されるとともに、予め登録された電子メールアドレスおよび FAX 番号に対して確認メッセージが送信される。

### 8.2 在胎期間の決定方法

- (1) 登録に用いる在胎期間は以下の方法で決定する。
- (2) 各症例において、上位の方法の信頼性が低い場合、下位の方法による在胎期間を採用する。信頼性の判断は産科医あるいは新生児担当医が行う。

第一位 妊娠第 8 ～ 11 週前後の超音波による胎児頭臀長 CRL にもとづく在胎期間

第二位 最終月経第 1 日から起算した在胎期間

第三位 New Ballard の評価法による在胎期間

### 8.3 症例の割り付け、症例番号

- (1) インターネット上で症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに試験薬番号の割り付けが行われ、インターネット上で登録者に通知される。あらかじめ試験薬と共に各施設に配布されている試験薬番号ラベルを患者カルテの背表紙に貼付し、以後その番号以外の試験薬をその被験者に投与してはならない。試験薬番号が症例番号となる。
- (2) 選定基準に該当する症例の割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。指定された試験薬が治療薬か偽薬かは登録者（治療者）に通知されない（2 重盲検法）。割り付けに必要な乱数はコンピュータが発生する。以上の割り付け操作はあらかじめ定められた計算法に基づいてコンピュータが自動的に行う。

層別化因子

- a. 施設
  - b. RDS の有無
  - c. 在胎期間 (22w, 23w), (24w, 25w, 26w) (27 週以上)
- (3) 選定基準に該当しない症例はインターネット上でその旨通知され、その後は本試験からの治療上の指示・制限は受けない。
  - (4) 以上の症例登録の記録は各施設の FAX ならびに電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付されるとともに Neonatal Research Network のホームページ上で自施設のデータのみ随時閲覧することができる。治療群か否かは表示され

ない。

#### 8.4 試験薬投与の中止、中止基準

下記の中止基準に該当した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに試験を中止し被験者の安全性を確保するとともに 8.5. 中止後の対応を行う。

##### 中止基準

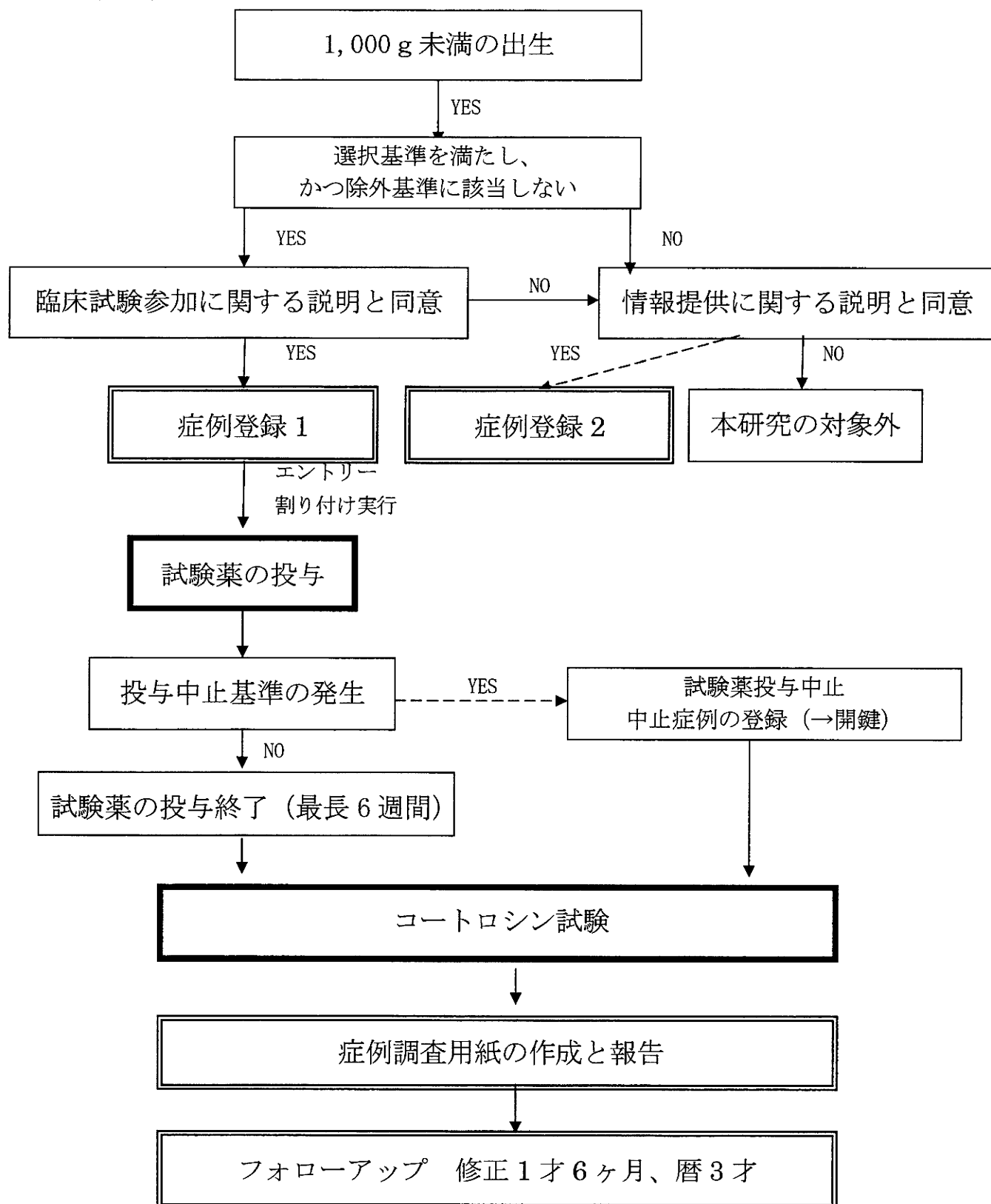
- (1) 重篤な感染症が発症した場合
- (2) 重篤な肝機能障害が出現した場合  
(GOT(AST)>100, GPT(ALT)>100, D-Bil>2 のいずれかを満たす)
- (3) コントロール不能な血糖異常が出現した場合  
(高血糖：180mg/dl 以上、低血糖：40mg/dl 未満を 1 回でも満たした児)
- (4) コントロール不能な高血圧が出現した場合  
(収縮期血圧>100mmHg)
- (5) 腎機能異常のある児  
(血清 Cr>1.5mg/dl かつ 尿量が 8 時間連続して 0.5ml/kg/h 以下)
- (6) 試験責任医師または担当医師が試験を中止することが被験者の利益になると判断した場合
- (7) 代諾者から試験の中止の申し入れがあった場合

#### 8.5 中止後の対応

1. 試験薬の割り付けを受けた症例に「試験薬投与の中止」の項で述べた投与中止基準が生じた場合、これを中止症例としてその時点で NRN のホームページ上で登録を行う。
2. この登録が行なわれると該当症例の割り付け結果が登録者に対して開示される。試験薬の投与終了後に投与中止基準が生じた場合にもこの登録は可能である。上記ホームページ上の自施設の登録症例一覧画面でもこの情報は表示される。
  - (1) フルチカゾン投与群か非投与群かを確認する。
  - (2) フルチカゾン投与群であれば、出現症状がフルチカゾンの作用である可能性も念頭におき、適切な治療法を選択する。
  - (3) フルチカゾン非投与群であれば、出現症状はフルチカゾンの作用とは無関係であるので、フルチカゾン投与も含めて、適切な治療法を選択する。
  - (4) 家族に試験薬の投与を中止したことを説明する。

中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなっても、所定の検査、症例調査表の作成、フォローアップなど、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とは本試験の試験薬を投与することを中止するのみであり、本試験の調査対象としては継続される」。

8.6 症例登録の流れ





## 9 調査・検査・観察・評価項目及び時期

### 9.1 試験スケジュール（詳細は付録・試験スケジュールのまとめを参照のこと）

	登録時 /日齢 0	日齢 1, 7, 14, 21, 28, 35	日齢 42 または 投与終了時	投与終了後 1~4 週目	受胎後 36 週 および 予定日	退院時	修正 1 歳半 および 暦 3 歳
選択基準・除外基準の確認	○	-	-	-	-	-	-
説明・同意取得	○	-	-	-	-	-	-
インターネット症例登録	○	-	-	-	-	-	-
試験薬の投与	-	○(最長 6 週間、 但し抜管あるいは中止基準に該当 の場合は投与終了)		-	-	-	-
身体計測など	体重測定	○	○	●	○	○	○
	身長測定	○	○ 日齢 7, 28	○	-	○	○
	頭囲測定	○	○ 日齢 7, 28	○	-	○	○
	呼吸条件	○	○	○	●	○	○
	血圧測定	○	○	○	●	-	○
血液検査	白血球数・CRP	○	○	○	●	-	-
	肝機能	○	○	○	●	-	-
	血糖値	○	○	○	●	-	○
	IgM	○ 臍帯血 または 児血	○ 日齢 7 児血のみ	-	-	-	-
	コートロシン試験	-	-	○投与終了後 72 時間以内	-	-	-
画像検査	胸部 X 線	○RDS	○日齢 28 のみ CLD 検索	-	-	○36 週のみ 重症 CLD	-
	頭部超音波検査	○*1	-	-	-	-	○*4
	心臓超音波検査	○*2	-	-	-	-	-
	胎盤病理検査	○*3	-	-	-	-	-
有害事象調査	○（あれば追跡調査。中止基準に該当する場合、インターネット登録を行う）						
フォローアップ 新版 K 式発達検査	-						○

○：必ず施行する

日齢 7~42 の血液検査の許容範囲：± 1 日

●：週に 1 度施行する

なお、試験薬投与が 6 週間未満で終了した場合、  
投与終了 1~4 週目の項目で日齢 1~35 までの項目に  
重複する検査は省略してもよい。

\*1 先天奇形などについて検索

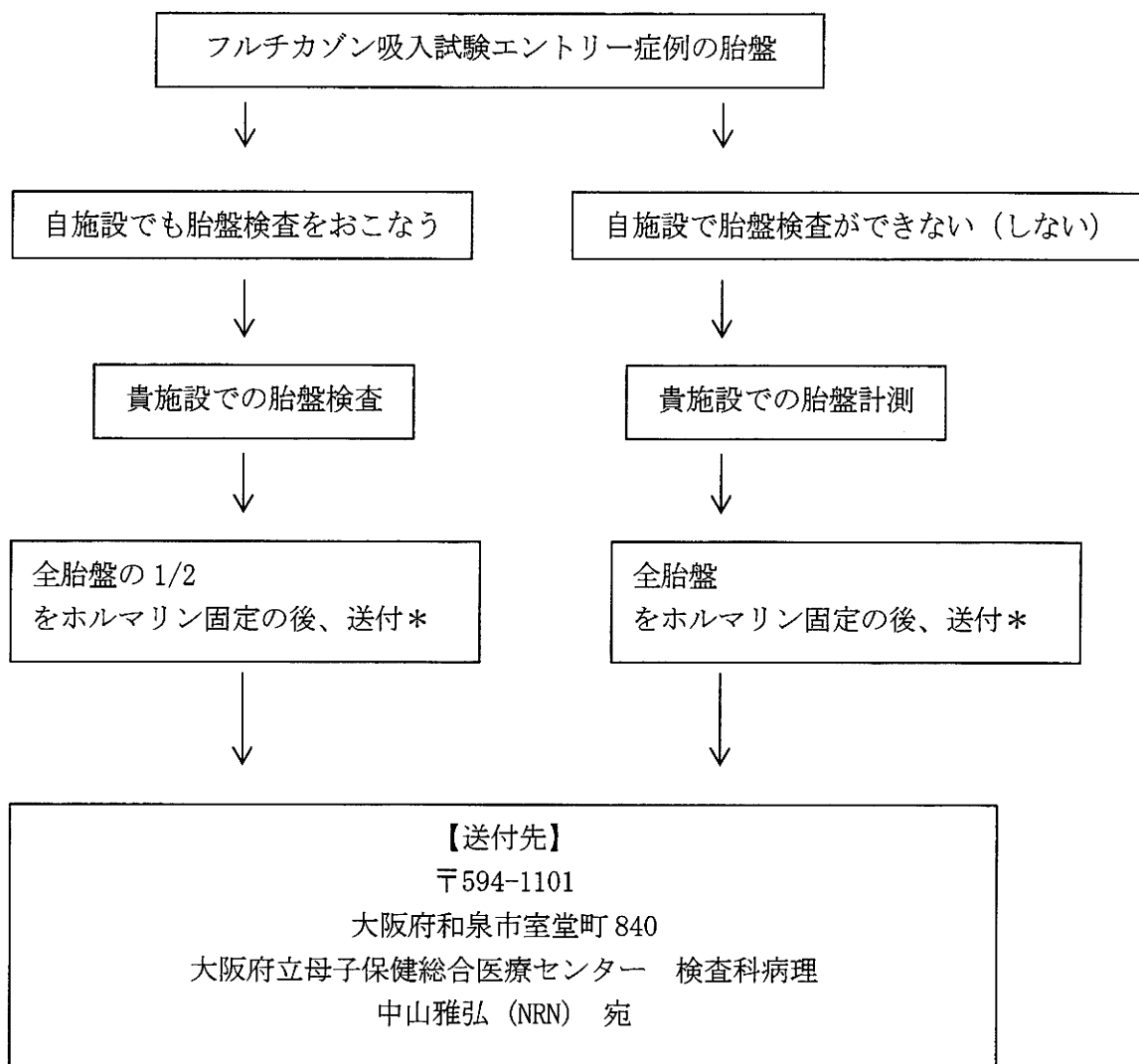
\*2 先天性心疾患について検索

\*3 胎盤の保存・固定、郵送の手配

(付録：胎盤検査の手引き参照)

\*4 退院まで IVH、PVL について検索

9.2 胎盤検査の流れ(付録・胎盤検査の手引き 参照)



\* なるべく分娩後1日以内にホルマリン固定(2日間以上)したのち、チルドゆうパックにて送付してください。冷凍は禁。  
胎盤情報用紙に必要事項を記入の上、同封して下さい。

【結果の通知】以下の結果を試験参加施設に通知します。

胎盤内膜炎症の有無  
臍帯動静脈炎症の有無  
炎症のタイプ

## 10 有効性及び安全性の評価

### 10.1 有効性の評価

#### Primary endpoint

酸素投与が最終的に終了できるまでの日数、  
在宅酸素療法となった場合はその終了までの日数

#### Secondary endpoint

1. 生命予後
2. CLD 病型 (成因) 別に (胎盤病理所見、臍帯血または出生時 IgM 値、胸部 X 線所見を参考にした) フルチカゾン予防投与群において
  - ① 4 週の CLD\* の発症率の低下
  - ② 重症 CLD\*\* の発症率の低下
3. 修正年齢 1 歳半での発達障害が軽減
4. 暦年齢 3 歳での発達障害が軽減

CLD\* (日令 28 日で酸素投与が必要な児)  
重症 CLD\*\* (修正 36 週で酸素投与が必要な患児)

#### 10.1.1 評価の方法

1 歳 6 ヶ月 (修正年齢)、3 歳 (暦年齢) において、神経学的予後および新版 K 式による発達評価をおこなう。

##### <設定の根拠>

CLD ならびに重症 CLD の発症率の低下にともない、超低出生体重児の後障害を軽減するのが、本試験の主目的であるため設定した。

### 10.2 安全性の評価

#### 10.2.1 副腎機能

試験終了 72 時間以内に副腎機能抑制の有無につきコートロシン試験によって判定する。

##### rapid ACTH test

(コートロシン 3.5  $\mu$ g/kg を静脈内注射し投与前、60 分後の血清コルチゾール濃度を測定)

注) コートロシンは研究班より配布する。

評価: コルチゾール反応性良好症例数 (コートロシン投与後コルチゾール値  $>20 \mu$ g/dL またはコートロシン投与後コルチゾール値が、前値の 2 倍以上) を、Fisher's exact probability test を用いて比較検討する。

副腎機能抑制があった場合は適切に対応する。

#### 10.2.2 有害事象

##### 1. 有害事象

有害事象とは、試験薬投与開始以降退院までに発現したあらゆる好ましくない事象で

あり、試験薬との因果関係の有無を問わない。有害事象のうち、試験薬との関連性が否定できないものを副作用として取り扱う。

## 2. 重篤な有害事象

以下に該当するものを重篤な有害事象という。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

## 3. 重要な有害事象

以下に該当するものを重要な有害事象とする。

1. 有害事象のために試験薬の投与を中止したもの
2. 有害事象のために処置を要したもの

### 10.2.3 有害事象の評価

試験薬投与開始以降退院までに発現した有害事象について、以下の評価を行う。

#### 1. 重症度

有害事象の重症度を下記の3段階で評価する。

- (1) 軽度：徴候又は症状が認められるが処置を要しないもの
- (2) 中等度：臨床症状に影響が認められるもので、処置を要するもの
- (3) 重度：臨床状態に重大な影響が認められるもの

#### 2. 重篤性

有害事象の重篤性を下記の2段階で評価する。

- (1) 重篤
- (2) 非重篤

#### 3. 処置

有害事象に対する処置を以下の2段階で評価する。

- (1) 処置なし
- (2) 処置あり（内容を記載）

#### 4. 転帰

有害事象の転帰を以下の6段階で評価する。

- (1) 回復
- (2) 軽快
- (3) 不変
- (4) 悪化
- (5) 死亡
- (6) 不明

#### 5. 試験薬との関連性

試験薬との関連性を下記の2段階で評価する。

- (1) 関連なし：有害事象発現の要因が明確で、試験薬との関連性が否定できるもの
- (2) 関連が疑われる：有害事象発現の要因が明確でなく、試験薬との関連性が否定